

## ارتباط پلی مورفیسم (Ile462Val) در ژن سیتوکروم P-۴۵۰ کلاس 1A1 (CYP1A1) با لیومیوم رحمی در زنان استان چهارمحال و بختیاری

فاطمه تقی زاده مرتضایی<sup>۱</sup>، عفت فرخی<sup>۱</sup>، نجمه شاهین فرد<sup>۲</sup>، سعیده عشوری<sup>۱</sup>، دکتر کیهان قطره سامانی<sup>۳</sup>، دکتر مرتضی هاشم زاده چالشتی<sup>۱</sup>، دکتر سپیده میرج<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات سلولی، مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ <sup>۲</sup> مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ <sup>۳</sup> مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ <sup>۴</sup> گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۳۱ اصلاح نهایی: ۹۰/۴/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۰/۶/۲۱

### چکیده:

زمینه و هدف: لیومیوم رحمی شایع ترین تومور خوش خیم عضلات صاف رحم می باشد و تقریباً در ۲۵ تا ۳۰٪ زنان بالای ۳۰ سال رخ می دهد. رشد و پیشرفت لیومیوم وابسته به استروژن بود و نقش ژن سیتوکروم P-۴۵۰ کلاس 1A1 (CYP1A1) در متابولیسم استروژن بررسی شده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم Ile462Val (A>G) در ژن CYP1A1 با لیومیوم رحمی در زنان استان چهارمحال و بختیاری انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه مورد - شاهدی ۱۵۶ زن با تشخیص کلینیکی لیومیوم رحمی و ۱۵۱ زن سالم به روش در دسترس انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. توزیع ژنتیکی پلی مورفیسم Ile462Val (A>G) ژن CYP1A1 با روش PCR-RFLP تعیین گردید. داده ها به کمک آزمون کای دو و t تجزیه و تحلیل شد. یافته ها: ژنوتیپ AG در زنان مبتلا به لیومیوم ۱۲/۲٪ (۱۹ نفر) و در گروه شاهد ۸/۶٪ (۱۳ نفر) بود. اختلاف معنی داری در فراوانی الی و ژنوتیپی پلی مورفیسم ژن CYP1A1 بین دو گروه یافت نشد (P=۰/۳۰۶). نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که بین پلی مورفیسم ژن CYP1A1 (Ile462Val) و افزایش خطر لیومیوم در جمعیت زنان مورد مطالعه ارتباطی وجود ندارد.

واژه های کلیدی: پلی مورفیسم، ژن سیتوکروم P-۴۵۰ کلاس 1A1، لیومیوم رحمی.

### مقدمه:

می گردند. یکی از دلایل عمده بستری شدن زنان در بخش جراحی زنان لیومیوم است (۳). سالانه ۵۰۰۰۰۰ مورد جراحی در ایالات متحده به علت علائم ناشی از لیومیوم انجام می شود (۴،۵،۶).

علی رغم شیوع بالای آن علت اصلی ایجاد لیومیوم مشخص نشده است (۷). با توجه به مطالعات اپیدمیولوژیکی انجام شده بیماری چند عاملی است (۸). چندین پلی مورفیسم در ژن هایی مانند ژن فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، کاتکسل - o - متیل

تومورهای خوش خیم عضلات صاف رحم که به عنوان لیومیوم یا فیبروئید شناخته می شوند تقریباً در ۲۵ تا ۳۰ درصد خانم های بالای ۳۰ سال رخ می دهند. بیماران معمولاً دارای چندین میوم هستند و هر لیومیوم به طور مستقل از یک سلول منفرد منشا می گیرد و مونوکلونال است (۹،۱۰). اگر چه لیومیوم ها تومورهای خوش خیم هستند و بندرت منجر به مرگ می شوند ولی باعث ایجاد علائمی مانند درد و فشار لگنی، درد هنگام قاعدگی، خونریزی، نازایی و خطرات دوران بارداری

ترانسفراز (COMT) و ژن گیرنده استروژن برای بررسی وجود ارتباط با خطر ایجاد لیومیوم مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۹، ۱۰، ۱۱). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که رشد و پیشرفت لیومیوم وابسته به استروژن است (۱۲، ۱۳). تعداد زیادی از سلول‌های عضله رحم که در لیومیوم وجود دارند دارای گیرنده‌های استروژن آلفا و بتا هستند (۱۴). استروژن‌ها هم به عنوان هورمون محرک تقسیم سلولی عمل می‌کنند و هم از طریق فرایندهای متابولیکی به عنوان پروکارسینوژن عمل کرده و ژنوتوکسیکسیتی (آسیب زننده به DNA) را القا می‌کنند (۱۵). اولین مرحله متابولیسم استروژن هیدروکسیلاسیون است که به واسطه آنزیم‌های سیتوکروم P-450 انجام می‌گیرد. سیتوکروم P-450 دارای چندین زیر خانواده است. سیتوکروم A1 (CYP1A1) که یکی از زیر خانواده‌های آن است در متابولیسم استروژن نقش دارد (۱۶). هیدروکربن‌های آروماتیک سوبستراهای این آنزیم هستند و بیان این ژن را القا می‌کنند (۱۷). یکی از متابولیت‌های استروژن که به وسیله CYP1A1 کاتالیز می‌شود ۲-هیدروکسی استرادیول است که فعالیت استروژنیک ندارد، اما در مسیر متقابل دیگری که ۱۶α هیدروکسیلاسیون تولید می‌شود، متابولیت‌هایی ایجاد می‌شوند که به شدت خواص استروژنی دارند و منجر به تولید مواد کارسینوژنی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند (۱۸، ۱۹). پلی مورفیسم در ژن CYP1A1 ممکن است فعالیت این آنزیم را تغییر داده و در شکل‌گیری لیومیوم نقش موثری داشته باشد (۲۰). یک پلی مورفیسم شایع در این ژن Ile462Val می‌باشد که در کدون ۴۶۲ یک جایگزینی بازی A به G رخ می‌دهد و اسید آمینه ایزولوسین به والین تغییر می‌یابد. گزارش شده است که پلی مورفیسم Ile462Val A>G در حالت هموزیگوت فعالیت آنزیمی CYP1A1 را افزایش می‌دهد (۲۱). مطالعاتی زیادی در مورد ارتباط پلی مورفیسم ژن CYP1A1 و بیماری‌های وابسته به استروژن مانند آندومتریوز، سرطان پستان و

آدنوکارسینوما آندومتریال انجام شده است (۲۶-۲۲). در مطالعه‌ی Ye و همکارانش گزارش شده است که بین پلی مورفیسم Ile462Val و لیومیوم رحمی در زنان چینی ارتباط وجود دارد (۲۷). با توجه به شیوع بالای این بیماری در استان چهارمحال و بختیاری و اثرات و عوارض جدی که این تومورها بر روی سلامت جامعه زنان دارد این مطالعه با هدف بررسی نقش پلی مورفیسم Ile462Val ژن CYP1A1 در پاتوژنز لیومیوم رحمی در زنان این استان انجام شده است.

### روش بررسی:

این مطالعه مورد - شاهدهی در سال ۱۳۸۹ پس از تایید کمیته اخلاق، در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد بر روی زنان سنین باروری بین ۵۷-۱۷ سال غیر یائسه انجام شد. در این مطالعه تعداد ۱۵۶ زن مبتلا به لیومیوم رحمی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به همراه ۱۵۱ زن شاهد که از نظر معیارهای ورود و خروج همسان شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند (حجم نمونه‌ها بر اساس مقالات مشابه محاسبه شده‌اند). گروه بیمار افرادی بودند که در کلینیک زنان بیمارستان هاجر به وسیله پزشک متخصص زنان پذیرش و معاینه شده بودند و لیومیوم رحمی در آنها بوسیله واژینال سونوگرافی تایید شده بود و گروه کنترل نیز توسط پزشک متخصص زنان معاینه شدند و تحت سونوگرافی قرار گرفتند و سلامت آنها تایید شد. زنان باردار، یائسه، مصرف‌کننده سیگار، مصرف‌کننده داروهای استروژنی و افراد مبتلا به سرطان‌های وابسته به استروژن وارد مطالعه نشدند. وزن بیماران با لباس سبک و بدون کفش با استفاده از ترازوی استاندارد و قد بیماران بدون کفش با سانتی متر اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) بر اساس نسبت وزن بر حسب کیلوگرم به قد بر حسب متر مربع محاسبه گردید. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی و کلینیکی قبل

واحد (۱μl) آنزیم HincII (Fermentase-Canada) به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه مورد هضم قرار گرفت. مقدار ۴μl محصول PCR هضم شده توسط آنزیم روی ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد برده شد و الکتروفورز با ولتاژ ۲۰۰ به مدت ۲ ساعت انجام گردید و ژل بدست آمده با نیترا نقره رنگ آمیزی شد. در صورت تغییر نوکلئوتید A به G جایگاه شناسایی برای آنزیم HincII پدید آمده و توالی برش می خورد که دو باند به طول ۱۱۶ و ۲۳ جفت باز ایجاد خواهد شد. سپس توزیع ژنوتیپ AG و AA برای پلی مورفیسم Ile462Val (A>G) در دو گروه بیمار و شاهد با تست کای دو مورد ارزیابی قرار گرفت.

### یافته ها:

در گروه بیماران و شاهد میانگین سنی به ترتیب ۴۴/۵±۵/۷ و ۳۳/۲±۹/۳ سال ( $P<0/01$ ) و شاخص توده بدنی ۲۷/۷±۴/۲ و ۲۵/۲۵±۴/۸ کیلوگرم بر متر مربع بود ( $P<0/01$ ) که نشان می دهد با بالا رفتن سن و افزایش شاخص توده بدنی خطر ابتلا به این تومور افزایش می یابد



**تصویر شماره ۱: محصولات PCR-RFLP پلی مورفیسم CYP1A1 ژن Ile462Val (A>G) بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸٪**  
شماره ۱ مارکر، شماره ۲ کنترل منفی (بدون DNA)، شماره ۳ کنترل مثبت بدون آنزیم، شماره ۴ ژنوتیپ AA، شماره ۵، ۶، ۷ ژنوتیپ AG (قطعه ۲۳ جفت بازی به علت کوچک بودن از ژل خارج شده است).  
CYP1A1: ژن سیتوکروم P-۴۵۰ کلاس 1A1

از انجام مطالعه، اطلاعات لازم در مورد نحوه انجام مطالعه به افراد شرکت کننده در تحقیق داده شد و پس از اخذ رضایت کتبی و تکمیل پرسشنامه، از افراد بیمار و سالم پنج میلی لیتر خون کامل گرفته و با EDTA ۰/۵ مولار مخلوط شد. نمونه ها تا زمان اتمام نمونه گیری و انجام آزمایشات در  $20^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شدند. استخراج DNA به روش استاندارد فنل - کلروفرم انجام گرفت و کیفیت DNA استخراج شده بر اساس OD ۲۸۰/۲۶۰ بررسی شد که در تمامی نمونه ها این نسبت بین ۱/۷-۱/۹ بود. برای تکثیر توالی مورد نظر و در نهایت برای تعیین ژنوتیپ ها در موقعیت Ile462Val (A>G) به روش PCR-RFLP عمل شد.

توالی ۱۳۹ جفت بازی توسط دستگاه ترموسایکلر (Corbett ساخت استرالیا) با استفاده از پرایمرهای طراحی شده در مطالعات قبلی (۲۷) شامل:

F-5'-GATCTGAGTTCCTACCTGA-3'  
R-5'-AAGAGAAAGACCTCCAGCGGTCAA-3'  
و با شرایط زیر تکثیر شد.

واکنش PCR کیفی در حجم ۲۵μl تنظیم گردید که شامل ۰/۲μl از هر دو پرایمر جلو برنده و معکوس (۱۰PM)، ۲ (۵۰mM) MgCl<sub>2</sub>، ۲/۵μl Mix dNTP، ۲/۵μl (10X) Taq DNA buffer، ۰/۱μl (5U/μl) Taq DNA Polymerase، ۰/۵ (10mM) (شرکت سینا ژن) و ۱μl از DNA (حدود ۱۰۰ng) بود که با آب مقطر دو بار تقطیر شده به حجم نهایی ۲۵μl رسانده شد. شرایط دمایی ترموسایکلر پس از بهینه سازی شامل: دمای واسرشته شدن اولیه  $96^{\circ}\text{C}$  به مدت ۳ دقیقه، سپس ۵ سیکل شامل  $95^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه،  $60^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه و ۳۰ ثانیه،  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه و ۳۰ ثانیه و سپس ۲۷ سیکل با برنامه،  $95^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه،  $57^{\circ}\text{C}$  به مدت ۵۰ ثانیه،  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه و ۳۰ ثانیه و ۷۲ ثانیه به مدت ۸ دقیقه بود.

محصول PCR بدست آمده (۱۳۹ جفت باز) ابتدا الکتروفورز گردیده و پس از تایید به وسیله ۱۰

تشکیل سه باند در ناحیه ۱۳۹، ۱۱۶ و ۲۳ جفت بازی بر روی ژل نشان دهنده ژنوتیپ AG است که قطعه ۲۳ جفت بازی به علت کوچک بودن قابل تشخیص نبوده و در بیشتر موارد از ژل خارج می شد (تصویر شماره ۱). در نتایج بدست آمده ژنوتیپ GG

مشاهده نشد. ژنوتیپ AG در زنان مبتلا به لیومیوم ۱۲/۲ درصد و در گروه شاهد ۸/۶ درصد بود. تفاوت معنی داری بین فراوانی ژنوتیپی و آلی این پلی مورفیسم و افزایش خطر لیومیوم رحمی در گروه بیمار و شاهد وجود نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱: توزیع ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم (Ile462Val) ژن CYP1A1 در دو گروه مورد بررسی**

Pvalue	شاهد (n=۱۵۱)		بیمار (n=۱۵۶)		گروه	متغیر
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
P=۰/۳۰۶	۹۱/۴	۱۳۸	۸۷/۸	۱۳۷	AA	ژنوتیپ
	۸/۶	۱۳	۱۲/۲	۱۹	AG	
	۰	۰	۰	۰	GG	
P=۰/۱	۰/۹۶	۲۸۹	۰/۹۴	۲۹۳	A	آل
	۰/۰۴	۱۳	۰/۰۶	۱۹	G	

گروه بیمار: زنان مبتلا به لیومیوم رحمی  
CYP1A1: ژن سیتوکروم P-۴۵۰ کلاس 1A1

## بحث:

در این مطالعه وجود ارتباط بین پلی مورفیسم Ile462Val (A>G) در ژن CYP1A1 و افزایش خطر لیومیوم رحمی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه اختلاف معنی داری در توزیع ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم Ile462Val ژن CYP1A1 در دو گروه بیمار و شاهد نشان نداد. مطالعه‌ای مشابه توسط Ye و همکارانش انجام شده است که نشان می دهد بین این پلی مورفیسم و لیومیوم رحمی در زنان چینی ارتباط وجود دارد (۲۷). Herr و همکارانش گزارش کردند که آل Thr461Asn C در CYP1A1 با عود لیومیوم در زنان آلمانی ارتباط دارد (۲۸). Esinler و همکارانش گزارش کردند میزان ژنوتیپ Ile462Val CYP1A1 در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر بوده است (۲۹). از طرف دیگر بعضی محققین که ارتباط پلی مورفیسم CYP1A1

را با بیماری‌های وابسته به استروژن مورد بررسی قرار داده اند نتایجی مشابه نتایج ما را بدست آورده اند. در مطالعه‌ای که بر روی زنان برزیلی توسط Rosa و همکارانش انجام شده است ارتباطی بین پلی مورفیسم ژن های CYP17A1 و CYP19 و افزایش خطر لیومیوم رحمی مشاهده نشد (۳۰). همچنین Shin و همکارانش ارتباطی بین پلی مورفیسم ژن CYP1A1 و خطر سرطان سینه در زنان کره نیافتند (۳۱). Rozati و همکارانش نیز گزارش کردند که بین پلی مورفیسم CYP1A1 و اندومتریوز در زنان هندی ارتباطی وجود ندارد (۳۲). مطالعات زیادی برای تعیین نقش پلی مورفیسم‌های خاص و خطر ایجاد تومور انجام شده است و نتایج ضد و نقیضی در این گونه مطالعات گزارش شده است. این تفاوت ممکن است به دلیل تفاوت زمینه ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف مورد مطالعه باشد یا ممکن است به

بررسی قومیت‌های دیگر از نقطه نظر عوامل ژنتیکی و محیطی صورت بگیرد و همینطور پلی مورفیسم‌های دیگری در این ژن و ژن‌های دیگر مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان با قاطعیت بیشتری از نقش پلی مورفیسم ژن CYP1A1 در پاتوژنز بیماری لیومیوم صحبت نمود.

### نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که بین پلی مورفیسم CYP1A1 ژن Ile462Val و افزایش خطر لیومیوم در جمعیت زنان استان چهارمحال و بختیاری ارتباطی وجود ندارد. شاید عوامل محیطی و شیوه زندگی نقش موثرتری نسبت به عوامل ژنتیکی در تشکیل این تومورهای خوش خیم در جمعیت مورد مطالعه داشته باشد.

### تشکر و قدردانی:

از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات سلولی، مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و همچنین معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی که هزینه این طرح را تامین کردند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

علت هتروژنیتی در پلی مورفیسم‌های خاص در جمعیت‌های مختلف باشد (۳۴،۳۳). عامل دیگر این تفاوت‌ها ممکن است پیوستگی غیر تعادلی باشد.

Linkage disequilibrium در جمعیت‌های مختلف به صورت متفاوتی تفکیک می‌شود (۳۷،۳۶،۳۵). عواملی مانند نتایج مثبت کاذب (اشتباه نوع اول) و یا عدم قدرت آماری (اشتباه نوع دوم) به دلیل تعداد کم نمونه‌ها می‌تواند در بین مطالعات مشابه نتایج مختلف ایجاد کند. از طرف دیگر همانطور که قبلاً ذکر شد لیومیوم یک بیماری مولتی فاکتوریال با اتیولوژی ناشناخته است. علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی عواملی مانند محیط، نژاد، هورمون‌ها، فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها، چاقی، سابقه فامیلی و شیوه زندگی می‌توانند در پاتوژنز این بیماری دخیل باشند. در جمعیت مورد مطالعه ما ممکن است پلی مورفیسم‌های دیگری در این ژن یا سایر ژن‌ها در ایجاد لیومیوم دخیل باشد، یا عوامل محیطی و شیوه زندگی در پاتوژنز لیومیوم نسبت به واریانت‌های ژنتیکی اهمیت بیشتری داشته باشند. برای شناخت واقعی آنچه که بیان شد پیشنهاد می‌شود مطالعات وسیع تر در تعداد زیادتری از افراد جامعه و

### منابع:

1. Zaloudek C, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag; 1987. P: 373-408.
2. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. Fertil Steril. 1981 Oct; 36(4): 433-45.
3. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. Obstet Gynecol. 1995 Nov; 86(5): 764-9.
4. Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet. 2001 Jan; 357(9252): 293-8.
5. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. Obstet Gynecol. 1994 Apr; 83(4): 549-55.
6. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, et al. Hysterectomy surveillance-United States, 1980-1993. MMWR CDC Surveill Summ. 1997 Aug; 46(4): 1-15.

7. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect.* 2003 Jun; 111(8): 1037-54.
8. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Dec; 105(50): 19887-92.
9. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Lin CC, Tsai CH. T allele for VEGF-460 gene polymorphism at 5'-untranslated region is associated with higher susceptibility of leiomyoma. *Biochem Genet.* 2008 Jun; 46(5-6): 356-61.
10. Morikawa J, Yoshida S, Kennedy S, Takemura N, Sugimoto M, Kitao K, et al. Association study between catechol-O-methyltransferase polymorphisms and uterine leiomyomas in a Japanese population. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008; 35(1): 35-40.
11. Villanova FE, Andrade PM, Otsuka AY, Gomes MT, Leal ES, Castro RA, et al. Estrogen receptor alpha polymorphism and susceptibility to uterine leiomyoma. *Steroids.* 2006 Nov; 71(11-12): 960-5.
12. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Am Fam Physician.* 2005 May; 71(9): 1753-6.
13. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science.* 2005 Jun; 308(5728): 1589-92.
14. Jakimiuk AJ, Bogusiewicz M, Tarkowski R, Dziduch P, Adamiak A, Wrobel A, et al. Estrogen receptor alpha and beta expression in uterine leiomyomas from premenopausal women. *Fertil Steril.* 2004 Oct; 82(Suppl 3): 1244-9.
15. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev.* 2000 Feb; 21(1): 40-54.
16. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics.* 1996 Feb; 6(1): 1-42.
17. Corchero J, Pimprale S, Kimura S, Gonzalez FJ. Organization of the CYP1A cluster on human chromosome 15: implications for gene regulation. *Pharmacogenetics.* 2001 Feb; 11(1): 1-6.
18. Fotsis T, Zhang Y, Pepper MS, Adlercreutz H, Montesano R, Nawroth PP, et al. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature.* 1994 Mar; 368(6468): 237-9.
19. Cushman M, He HM, Katzenellenbogen JA, Lin CM, Hamel E. Synthesis, antitubulin and antimetabolic activity, and cytotoxicity of analogs of 2-methoxyestradiol, an endogenous mammalian metabolite of estradiol that inhibits tubulin polymerization by binding to the colchicine binding site. *J Med Chem.* 1995 Jun; 38(12): 2041-9.
20. Michnovicz JJ, Rosenberg DW. Oxidative metabolism of estrogens in rat intestinal mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 1992 Apr; 43(8): 1847-52.
21. Crofts F, Cosma GN, Currie D, Taioli E, Toniolo P, Garte SJ. A novel CYP1A1 gene polymorphism in African-Americans. *Carcinogenesis.* 1993 Sep; 14(9): 1729-31.
22. Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril.* 2003 Mar; 79 Suppl 1: 702-9.
23. Watanabe J, Shimada T, Gillam EM, Ikuta T, Suemasu K, Higashi Y, et al. Association of CYP1B1 genetic polymorphism with incidence to breast and lung cancer. *Pharmacogenetics.* 2000 Feb; 10(1): 25-33.

24. Sasaki M, Tanaka Y, Kaneuchi M, Sakuragi N, Dahiya R. CYP1B1 gene polymorphisms have higher risk for endometrial cancer, and positive correlations with estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta expressions. *Cancer Res.* 2003 Jul; 63(14): 3913-8.
25. Aktas D, Guney I, Alikasifoglu M, Yuce K, Tuncbilek E, Ayhan A. CYP1A1 gene polymorphism and risk of epithelial ovarian neoplasm. *Gynecol Oncol.* 2002 Aug; 86(2): 124-8.
26. Napoli N, Villareal DT, Mumm S, Halstead L, Sheikh S, Cagaanan M, et al. Effect of CYP1A1 gene polymorphisms on estrogen metabolism and bone density. *J Bone Miner Res.* 2005 Feb; 20(2): 232-9.
27. Ye Y, Cheng X, Luo HB, Liu L, Li YB, Hou YP. CYP1A1 and CYP1B1 genetic polymorphisms and uterine leiomyoma risk in Chinese women. *J Assist Reprod Genet.* 2008 Aug; 25(8): 389-94.
28. Herr D, Bettendorf H, Denschlag D, Keck C, Pietrowski D. Cytochrome P2A13 and P1A1 gene polymorphisms are associated with the occurrence of uterine leiomyoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2006 Oct; 274(6): 367-71.
29. Esinler I, Aktas D, Otegen U, Alikasifoglu M, Yarali H, Tuncbilek E. CYP1A1 gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2008 Mar; 16(3): 356-60.
30. Rosa FE, Canevari Rde A, Ambrosio EP, Ramos Cirilo PD, Pontes A, Rainho CA, et al. Polymorphisms of CYP17A1, CYP19, and androgen in Brazilian women with uterine leiomyomas. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(6): 814-23.
31. Shin A, Kang D, Choi JY, Lee KM, Park SK, Noh DY, et al. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *Exp Mol Med.* 2007 Jun; 39(3): 361-6.
32. Rozati R, Satyanarayana Reddy B, Giragalla SB, Bakshi H, Doddmaneni S, Khaja N, et al. The CYP1A1 and GSTM1 Genetic polymorphisms and susceptibility to Endometriosis in women from South India. *IJFS.* 2008; 2(3): 105-12.
33. Camargo MC, Mera R, Correa P, Peek RM Jr, Fontham ET, Goodman KJ, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Sep; 15(9): 1674-87.
34. Loh M, Koh KX, Yeo BH, Song CM, Chia KS, Zhu F, et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: variability in associations according to race. *Eur J Cancer.* 2009 Sep; 45(14): 2562-8.
35. Chang YW, Jang JY, Kim NH, Lee JW, Lee HJ, Jung WW, et al. Interleukin-1B (IL-1B) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1beta cytokine in Korean patients with gastric cancer. *Int J Cancer.* 2005 Apr; 114(3): 465-71.
36. Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw.* 2000 Jun; 11(2): 251-5.
37. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affects transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet.* 2006 Feb; 15(4): 519-29.

## Association of (Ile462Val in genetic polymorphisms CYP1A1) and uterine leiomyoma risk in women in Charmahal va Bakhtiari, I.R. Iran

Taghizade-Mortezaee F (MSc student)<sup>1</sup>, Farrokhi E (MSc)<sup>1</sup>, Shahinfard N (BSc)<sup>2</sup>, Ashoori S (MSc)<sup>1</sup>, Gatreh-Samani K (PhD)<sup>1</sup>, Hashemzadeh-Chaleshtori M (PhD)<sup>3</sup>, Miraj S (MD)<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrkord, I.R. Iran; <sup>2</sup>Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrkord, I.R. Iran; <sup>3</sup>Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrkord, I.R. Iran; <sup>4</sup>Obstetrics and Gynecology Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrkord, I.R. Iran.

Received: 2/May/2011      Resived: 2/Jul/2011      Accepted: 12/Sep/2011

**Background and aims:** Uterine leiomyoma is a benign solid tumor of smooth muscle and the most common type of gynecological tumor. It occurs in approximately 25-30% of women over 30 years old. Studies have shown that the growth of uterine leiomyoma was related to estrogen, considering the effect of CYP1A1 gene in estrogen metabolism, this study was done to evaluate the association of CYP1A1 (Ile462Val) polymorphisms with uterine leiomyoma in Charmahal va Bakhtiari women.

**Methods:** In this case – control study, 156 non menopause women with the age ranges of 17-57, with clinically diagnosed uterine leiomyoma and 151 healthy normal subjects were investigated. The Ile462Val (A<G) polymorphism was analyzed by PCR-RFLP. The data were analyzed by SPSS17 software and using  $\chi^2$  test.

**Results:** AG genotype was 12/2 % P-450 clase A in women with uterine leiomyoma, (n=19) and it was 8.6%, in control group (n=13). No Significant different was found in the frequency of Ile462Val (A>G) Polymorphism between the two groups (P=0.306).

**Conclusion :** The results of this study demonstrated that the CYP1A1Ile462Val polymorphism was not correlated with an increased risk of uterine leiomyoma in the study population.

**Keywords:** CYP1A1 gene, Polymorphism, Uterine leiomyoma.

**Cite this article as:** Taghizade-Mortezaee F, Farrokhi E, Shahin-fard N, Ashoori S, Gatreh-Samani K, Hashemzadeh-Chaleshtori M et al. [Association of (Ile462Val in genetic polymorphisms CYP1A1) and uterine leiomyoma risk in women in Charmahal va Bakhtiari, I.R. Iran. J Shahrekord Univ Med Sci. 2012 May, June; 14(2): 74-81.]Persian

\*Corresponding author:

Obstetrics and Gynecology Dept., Hajar Hospital, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran. Tel: 00989126509952, E-mail:miraj\_sepideh@yahoo.com